



Boletín médico del Hospital Infantil de México

www.elsevier.es/bmhim



TEMA PEDIÁTRICO

Tratamiento del síndrome nefrótico idiopático en niños



Luis Velásquez Jones

Departamento de Nefrología Dr. Gustavo Gordillo Paniagua, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

Recibido el 14 de abril de 2014; aceptado el 10 de julio de 2014
Disponible en Internet el 12 de noviembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Síndrome nefrótico idiopático;
Síndrome nefrótico sensible a corticosteroides;
Síndrome nefrótico resistente a corticosteroides

KEYWORDS

Idiopathic nephrotic syndrome;
Steroid-sensitive nephrotic syndrome;
Steroid-resistant nephrotic syndrome

Resumen La incidencia anual del síndrome nefrótico se ha estimado en 1-3 por cada 100,000 niños menores de 16 años de edad.

En niños, la causa más común del síndrome nefrótico es el síndrome nefrótico idiopático (SNI), que se define por la presencia de proteinuria e hipoalbuminemia y es, por definición, una enfermedad primaria. En el estudio de la biopsia renal se pueden encontrar alteraciones histológicas renales no específicas que incluyen lesiones mínimas, glomeruloesclerosis segmentaria y focal y proliferación mesangial difusa.

En todos los pacientes con SNI se indica el tratamiento con corticosteroides, ya que, habitualmente, no se requiere de una biopsia renal antes de iniciar el tratamiento. La mayoría de los pacientes (80-90%) responden a este tratamiento. Los niños con SNI que no presentan remisión completa con el tratamiento con corticosteroides generalmente presentan glomeruloesclerosis segmentaria y focal, y requieren tratamiento con inhibidores de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), mofetil micofenolato o rituximab, además del bloqueo del sistema renina-angiotensina.

En este artículo se revisan las recomendaciones recientes aceptadas para el tratamiento de los niños con SNI.

© 2014 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children

Abstract The annual incidence of the nephrotic syndrome has been estimated to be 1-3 per 100,000 children < 16 year of age.

In children, the most common cause of nephrotic syndrome is idiopathic nephrotic syndrome (INS). INS is defined by the presence of proteinuria and hypoalbuminemia and by definition is a primary disease. Renal biopsy study shows non-specific histological abnormalities of the kidney including minimal changes, focal and segmental glomerular sclerosis, and diffuse mesangial proliferation.

Correo electrónico: velasquezjones@hotmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmhimx.2014.07.002>

1665-1146/© 2014 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Steroid therapy is applied in all cases of INS. Renal biopsy is usually not indicated before starting corticosteroid therapy. The majority of patients (80-90%) are steroid-responsive. Children with INS who do not achieve a complete remission with corticosteroid therapy commonly present focal and segmental glomerular sclerosis and require treatment with calcineurin inhibitors (cyclosporine or tacrolimus), mycophenolate mofetil or rituximab, plus renin-angiotensin system blockade.

In this article we review the recent accepted recommendations for the treatment of children with INS.

© 2014 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

1. Introducción

El síndrome nefrótico es una condición en la cual ocurre pérdida de proteínas a través del filtrado glomerular. La proteinuria resultante se acompaña habitualmente de edema, hipoproteinemia, hiperlipidemia y otros trastornos metabólicos. Se ha estimado que la incidencia anual del síndrome nefrótico es de 1-3 por 100,000 niños menores de 16 años de edad. El síndrome nefrótico se clasifica como idiopático cuando se debe a glomerulopatías primarias, o puede ser secundario a diversas afecciones¹⁻³.

El síndrome nefrótico idiopático (SNI) es la causa más común de esta entidad en niños. La mayoría de los niños con este síndrome presentan lesiones glomerulares mínimas en el estudio histológico de la biopsia renal; con menor frecuencia se observan las otras dos lesiones características del SNI: hiperplasia celular o proliferación mesangial difusa y glomerulosclerosis segmentaria y focal (GESF).

Aproximadamente el 80-90% de los niños con SNI responden al tratamiento con corticosteroides^{2,3}, por lo que se ha clasificado como SNI sensible a corticosteroides.

Habitualmente no se requiere realizar biopsia renal para indicar el tratamiento inicial con corticosteroides en niños con SNI. A este respecto, el Estudio Internacional de Enfermedades Renales en los Niños (ISKDC, por sus siglas en inglés, *International Study of Kidney Disease in Children*) demostró que hasta el 93% de los niños con SNI y lesiones glomerulares mínimas respondieron al tratamiento inicial con corticosteroides. Por otro lado, el 25-50% de los niños con lesiones histológicas renales de proliferación mesangial difusa o GESF también respondieron al tratamiento inicial⁴. En cuanto a los pacientes que no responden al tratamiento, se han clasificado como SNI resistente a corticosteroides⁵.

2. Síndrome nefrótico idiopático sensible a corticosteroides

Se ha mencionado que la mayoría de los pacientes con SNI sensible a corticosteroides presentan lesiones glomerulares mínimas. El síndrome nefrótico de lesiones glomerulares mínimas se caracteriza por el hallazgo de histología glomerular normal en el estudio de microscopía óptica, ausencia

de depósito de inmunocomplejos en el estudio con inmunofluorescencia y fusión extensa de los pedículos en el examen con microscopio electrónico.

2.1. Manifestaciones clínicas

Hasta la tercera parte de los niños con SNI pueden presentar el antecedente de una infección de vías aéreas superiores u otros factores que preceden el inicio del desarrollo del edema generalizado. Las infecciones mencionadas son habitualmente de etiología viral. Otros antecedentes incluyen cuadros alérgicos (sensibilidad al polen, a la leche de vaca, al polvo o por picadura de abejas), medicamentos (ampicilina, trimetadiona o antiinflamatorios no esteroideos) o algunas inmunizaciones (vacuna de difteria, tos ferina y tétanos). Estos antecedentes se consideran factores precipitantes del síndrome nefrótico aunque, al parecer, no tienen una relación de causa-efecto¹.

La enfermedad se puede manifestar clínicamente por edema, que al inicio es palpebral y posteriormente se generaliza. Generalmente depende de la fuerza de gravedad ya que en posición vertical (de pie) es mayor en las extremidades inferiores y en posición horizontal (acostado) se ubica en la espalda, cuello y cara. Cuando se desarrolla anasarca, se presenta ascitis, edema de genitales y puede haber derrame pleural uni- o bilateral¹.

2.2. Laboratorio

La presencia de proteinuria grave caracteriza el cuadro del síndrome nefrótico. Habitualmente, la proteinuria es positiva en tres o cuatro cruces en el examen general de orina, mayor de 1 g/l y de 40 mg/m²/h cuando se determina en colección nocturna de orina de 12 h. Como consecuencia de la proteinuria masiva se observa reducción de los niveles de albúmina en el suero, a <2.5 g/dl (25 g/l) y con frecuencia <1 g/dl (10 g/l). El estudio de la concentración de las inmunoglobulinas (Ig) muestra una reducción importante de la IgG en el suero, con menor disminución de IgA y aumento de IgM¹.

En relación con el metabolismo de los lípidos, habitualmente se observa un aumento de la concentración

de colesterol en suero (valores superiores a 250 mg/dl o 6.4 mmol/l) y de triglicéridos (valores superiores al percentil 95 para la edad del paciente).

Los niveles de hemoglobina y hematocrito en sangre pueden ser normales o estar aumentados en pacientes hipovolémicos. No hay modificación en las cifras y proporción de los leucocitos, aunque las plaquetas pueden alcanzar niveles mayores de 500,000/mm³.

Casi no ocurre elevación de los niveles de creatinina en el suero o se encuentran ligeramente elevados a consecuencia de la contracción del volumen intravascular.

En el examen de orina, además de la proteinuria, puede presentarse hematuria microscópica hasta en la quinta parte de los casos. A diferencia de otras glomerulopatías, como la nefropatía IgA o la púrpura de Henoch-Schönlein, la hematuria microscópica no es persistente y remite en las primeras semanas de iniciado el tratamiento.

2.3. Tratamiento

2.3.1. Corticosteroides

El tratamiento con corticosteroides se indica después de que se ha descartado la presencia de infecciones, o cuando ya se realizó el tratamiento satisfactorio de las mismas si estuvieron presentes.

Actualmente se indica el siguiente esquema de tratamiento corticosteroide^{1,3} en el Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG):

- 1) Primero, prednisona a dosis de 60 mg/m²/d o 2 mg/kg/d en una sola toma diaria durante 6 semanas (máximo 60 mg)
- 2) A continuación, prednisona a dosis de 40 mg/m²/d o 1.5 mg/kg/d en una sola toma cada 48 h durante 6 semanas (máximo 40 mg).

En las últimas recomendaciones del *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), en el capítulo *Steroid-sensitive nephrotic syndrome* se menciona que el tratamiento diario puede ser administrado durante 4-6 semanas. Además se aconseja indicar el tratamiento en días alternos durante un periodo de 2 a 5 meses, reduciendo progresivamente la dosis³. A este respecto, diversos estudios han demostrado que la prolongación del tratamiento inicial (es decir, la primera vez que el paciente recibe tratamiento corticosteroide) del SNI en niños, durante periodos variables entre 3 y 7 meses, reduce significativamente el número de recaídas por paciente por año y el número de niños que presentan recaídas frecuentes¹.

Aproximadamente la tercera parte de los niños con SNI presentarán un solo episodio del cuadro nefrótico y, después de responder al tratamiento con corticosteroides, no tendrán nuevas recaídas¹. Se ha estimado que si un niño no presenta recaídas después de 18-24 meses de la respuesta inicial, probablemente se mantendrá en remisión permanente⁶. El 10-20% de los pacientes tendrán recaídas varios meses después del primer episodio que remitió con el tratamiento inicial con corticosteroides y presentarán remisión permanente después de otras tres o cuatro recaídas que responden a nuevos tratamientos con corticosteroides. Finalmente, aproximadamente la mitad de los niños

continuarán teniendo recaídas y serán calificados como de recaídas frecuentes o corticodependientes.

Se califica a un paciente con síndrome nefrótico de recaídas frecuentes cuando presenta dos o más recaídas en 6 meses, o cuatro o más recaídas en un año; y corticodependiente cuando dos recaídas consecutivas ocurren durante el tratamiento con corticosteroides en días alternos o dentro de las 2 semanas de haber suspendido el tratamiento¹.

El esquema para tratar los episodios de recaídas consiste en administrar prednisona en dosis de 60 mg/m²/d o 2 mg/kg/d (máximo 60 mg) en una sola dosis, hasta 3 días después de que ha remitido la proteinuria, seguido por 4 semanas de prednisona a 40 mg/m²/d o 1.5 mg/kg/d (máximo 40 mg) en una sola toma, en días alternos^{3,6,7}.

En los pacientes con SNI con recaídas frecuentes o corticodependiente se ha propuesto un esquema de corticosteroides que consiste en administrar prednisona durante cuatro a cinco días, en dosis de 40-60 mg/m²/d, hasta que la proteinuria remite; posteriormente, la prednisona se indica en días alternos y la dosis se reduce a 15-20 mg/m²/d, de acuerdo con el nivel de prednisona con el cual ocurrió la recaída previa. Este tratamiento se continúa durante 12-18 meses, tratando de mantener la dosis de prednisona lo más baja posible para minimizar sus efectos colaterales. Con este esquema se ha observado que, aparentemente, no se afecta la velocidad de crecimiento de los niños⁶. Si el tratamiento en días alternos no mantiene la remisión del síndrome nefrótico, se ha sugerido administrar la prednisona diariamente en la dosis más baja posible para mantener la remisión, por lo menos durante un periodo de 3 meses³.

2.3.2. Ciclofosfamida y clorambucilo

La ciclofosfamida y el clorambucilo se han utilizado con efecto favorable en niños con SNI de recaídas frecuentes o corticodependiente, que desarrollan efectos colaterales importantes con el tratamiento prolongado con corticosteroides. Se recomienda el tratamiento a dosis de 2 mg/kg/d de ciclofosfamida, en una sola toma, durante 8-12 semanas, con dosis acumulativa máxima de 168 mg/kg³. La ciclofosfamida se inicia después de que se ha obtenido la remisión de la proteinuria con el tratamiento con corticosteroides³; este último se suspende progresivamente en los días siguientes.

El clorambucilo se indica en dosis de 0.1-0.2 mg/kg/d durante 8 semanas, con dosis acumulativa máxima de 11.2 mg/kg³.

La toxicidad de la ciclofosfamida incluye leucopenia, cistitis hemorrágica y alopecia. Sin embargo, la toxicidad a largo plazo puede manifestarse con neoplasias malignas, fibrosis pulmonar, fibrosis ovárica y esterilidad⁸, esta última de mayor riesgo en varones. Por lo anterior, en el Departamento de Nefrología del HIMFG no se recomienda el tratamiento con ciclofosfamida en niños con SNI de recaídas frecuentes o corticodependiente. A este respecto debe puntualizarse que las guías recientes continúan recomendando el tratamiento con ciclofosfamida o clorambucilo como la primera elección en niños con SNI de recaídas frecuentes o corticodependiente que requieren suspender el tratamiento prolongado con corticosteroides³.

2.3.3. Ciclosporina y tacrolimus

En diversos estudios se ha observado que la ciclosporina puede reducir la incidencia de recaídas del 75 al 90% en los pacientes con síndrome nefrótico de recaídas frecuentes o corticodependiente.

El tratamiento recomendado incluye el uso de prednisona a 30 mg/m²/d durante 4 semanas y posteriormente la misma dosis en días alternos durante 2-4 meses. Simultáneamente se inicia el tratamiento con ciclosporina en dosis de 4-5 mg/kg/d (150 mg/m²/d), dividida en dos tomas; en caso de mantener una adecuada respuesta después de 4-6 meses, se debe intentar la reducción de la dosis de ciclosporina hasta 3-4 mg/kg/d. El tratamiento se continúa durante 12 meses, y se suspende al terminarlo. Se recomienda mantener niveles séricos de ciclosporina entre 100 y 150 ng/ml¹.

En los pacientes con efectos cosméticos colaterales de la ciclosporina, se puede utilizar el tacrolimus. Se administra en dosis de 0.1 mg/kg/d dividida en tomas, cada 12 h. El tacrolimus, además, presenta menor nefrotoxicidad.

En la última revisión KDIGO se recomienda que la ciclosporina o el tacrolimus se indiquen durante un periodo de al menos 12 meses debido a la tendencia de presentarse recaídas al suspender el tratamiento³.

En los niños con SNI de recaídas frecuentes o corticodependiente es recomendable realizar biopsia renal. De esta manera, además de definir el tipo de lesión glomerular, el hallazgo de lesiones tubulointersticiales importantes puede obligar a no utilizar el tratamiento con anticalcineurínicos y decidir otro esquema de tratamiento.

2.3.4. Mofetil micofenolato

Se ha sugerido el uso de mofetil micofenolato en niños con SNI de recaídas frecuentes y corticodependiente que requieren tratamiento con ciclosporina y/o prednisona a largo plazo para mantener su remisión⁹⁻¹¹. La dosis recomendada es de 1,200 mg/m²/d en dos tomas cada 12 h durante un periodo de al menos 12 meses, ya que también existe la tendencia a presentar recaídas al suspender el tratamiento³, aunque en algunos estudios se ha observado disminución importante en el número de recaídas por año¹². Se puede utilizar también la otra presentación disponible de este medicamento, el micofenolato sódico con cubierta entérica en dosis de 900 mg/m²/d, el cual se caracteriza por presentar menos efectos adversos gastrointestinales. Debido a que las dosis de ambas presentaciones no pueden fraccionarse, deberán ajustarse cuidadosamente a la superficie corporal del paciente pediátrico.

2.3.5. Rituximab

El rituximab es un anticuerpo monoclonal murino-humano dirigido contra el antígeno CD20 presente en los linfocitos pre-B y B, que ha sido desarrollado principalmente para el tratamiento de neoplasias hematológicas. Se han publicado informes favorables de casos de pacientes con SNI corticodependiente que han obtenido remisión prolongada de la proteinuria (más de 9 meses) con el tratamiento con rituximab conjuntamente con corticosteroides y tacrolimus¹³. En el estudio de Ravani y colaboradores, el tratamiento con rituximab permitió suspender los corticosteroides e inhibidores de calcineurina dentro de los 45 d después de cada infusión de rituximab. En este estudio, después de reducir

progresivamente las dosis de prednisona y el inhibidor de calcineurina, se indicó rituximab en dosis de 375 mg/m² por vía intravenosa en un promedio de 6 h. La infusión fue precedida por la administración de maleato de clorfeniramina, metil prednisolona y paracetamol. En caso de recaída de la proteinuria se indicó tratamiento con prednisona y, a la semana, segunda dosis de rituximab. Los pacientes incluidos en este estudio recibieron entre una y cinco dosis de rituximab¹⁴.

Sin embargo, se ha comentado que el tratamiento con rituximab no cura el síndrome nefrótico, además de que su efecto es transitorio en la mayoría de los pacientes¹⁵.

Por otro lado, se ha observado que el tratamiento con rituximab puede asociarse con el desarrollo de diversos efectos colaterales; algunos de ellos durante la infusión intravenosa del medicamento (como hipotensión arterial, fiebre, erupción cutánea, diarrea y broncospasmo). Asimismo, los pacientes pueden desarrollar infecciones graves a consecuencia de la leucopenia y/o la hipogammaglobulinemia¹⁵⁻¹⁷. También se ha reportado que un paciente con síndrome nefrótico falleció a consecuencia del desarrollo de fibrosis pulmonar¹⁷ y otro requirió trasplante cardíaco debido a un cuadro de miocarditis grave¹⁸.

2.3.6. Tratamiento de mantenimiento y sintomático

Durante el periodo nefrótico es recomendable restringir el agregado de sal a los alimentos¹.

En los pacientes con edema grave, sobre todo con compromiso de la función ventilatoria pulmonar (por anasarca y ascitis y derrames pleurales), se requiere la infusión de albúmina al 20% en dosis de 1 g/kg en un periodo de 4 h y la administración de furosemida por vía intravenosa en dosis de 1-2 mg/kg al inicio y al final de la infusión de albúmina. Deberá vigilarse el probable desarrollo de hipokalemia acentuada con este tratamiento¹.

2.4. Evolución y pronóstico

Rüth y colaboradores realizaron una evaluación a largo plazo de 42 niños (26 del sexo masculino) con síndrome nefrótico corticosensible en la niñez. Se les realizó un seguimiento de 22 años, en promedio, después del diagnóstico inicial⁸. Los pacientes evaluados tuvieron una edad media de 28 años (de 18 a 47 años). Se observó que 14 pacientes (33%) habían presentado recaídas del síndrome nefrótico en la edad adulta y, en el momento de su último control, 5 pacientes estaban recibiendo tratamiento (tres con ciclosporina, uno con prednisona en días alternos y uno con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina). Los factores identificados como predictores de nuevas recaídas en la edad adulta incluyeron el mayor número de recaídas durante la niñez y adolescencia y un curso complicado (recaídas frecuentes o corticodependencia) que requirió la administración de medicamentos como ciclofosfamida, clorambucilo y ciclosporina. La talla final, el índice de masa corporal y la función renal se encontraron dentro de los límites normales en todos los pacientes y, de forma global, la mortalidad general fue baja. De los 24 pacientes que recibieron tratamiento con ciclofosfamida solamente dos tenían hijos, en comparación con 6 de 18 pacientes que no recibieron ciclofosfamida. También se observó que los pacientes

con dos o más ciclos de ciclofosfamida tuvieron mayor riesgo de no tener hijos que los que recibieron un solo ciclo⁸.

3. Síndrome nefrótico idiopático resistente a corticosteroides

Se recomienda que el paciente pediátrico reciba tratamiento inicial con corticosteroides durante un periodo de 8 semanas, para definir la presencia de corticorresistencia³. En los niños que no responden al tratamiento está indicada una biopsia renal percutánea, para diagnosticar el tipo de lesión histológica renal subyacente.

En los pacientes con SNI resistente al tratamiento con corticosteroides es frecuente el hallazgo de GESF durante el estudio histológico de la biopsia renal. La GESF es una lesión glomerular también presente en pacientes con alteraciones renales diferentes al SNI¹.

Los pacientes con SNI pueden presentar la lesión de GESF como parte de un síndrome o limitada al riñón (no sindrómica). Las mutaciones genéticas de las formas no sindrómicas incluyen genes que codifican proteínas del citoesqueleto basado en actina o en el diafragma de hendidura. Las mutaciones en el gen *NPHS2*, que codifica la producción de podocina, son las más frecuentemente encontradas en el SNI con GESF de tipo genético. La herencia es de tipo autosómico recesivo. El gen se ubica en el cromosoma 1q25-31. Las mutaciones del gen *ACTN4*, que codifica la alfa-actinina-4, se han observado en pacientes con SNI con GESF de tipo familiar. En otros pacientes se han evidenciado mutaciones en el gen *CD2AP*, el cual codifica las proteínas asociadas a CD2¹. Una característica distintiva es que estos pacientes habitualmente no responden al tratamiento con corticosteroides ni otros medicamentos inmunosupresores¹⁹.

3.1. Manifestaciones clínicas y laboratorio

En algunos estudios se ha encontrado que los niños con SNI y lesiones histológicas renales de GESF son de mayor edad que los que no presentan esta lesión¹. En niños, el cuadro clínico es semejante al observado en los pacientes con SNI de lesiones glomerulares mínimas. En ocasiones se observa mayor frecuencia de hipertensión arterial de grado moderado (15-20% de los casos)²⁰ y hematuria microscópica (40-50% al momento de su presentación inicial)^{20,21}. Sin embargo, debido a que estas manifestaciones clínicas también se encuentran en los niños con SNI de lesiones glomerulares mínimas, no apoyan el diagnóstico diferencial entre ambos cuadros clínicos.

3.2. Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con SNI resistente a corticosteroides (habitualmente con lesiones histológicas renales de GESF) incorpora los aspectos de manejo conservador y diversos esquemas terapéuticos dirigidos a controlar la proteinuria y preservar la función renal^{22,23}. Los estudios de seguimiento a largo plazo tanto en adultos como en niños han demostrado que la preservación de la función renal se asocia directamente con el grado de control de la proteinuria²⁴⁻²⁶.

Tabla 1 Tratamiento con ciclosporina y prednisona en niños con SNI resistente a corticosteroides

1. <i>Prednisona</i>
30 mg/m ² /d, durante 4 semanas
30 mg/m ² /d, cada 48 h (días alternos), durante 5 meses
2. <i>Ciclosporina</i>
5-6 mg/kg/día (o 150-200 mg/m ² /d), en dos dosis, durante 12 meses
Niveles séricos: 100-50 ng/ml
3. <i>Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina</i>

3.2.1. Corticosteroides

Los estudios del ISKDC mostraron que aproximadamente el 30% de los niños con SNI y GESF responden al tratamiento inicial con corticosteroides⁷. Sin embargo, en una proporción importante se observan recaídas en los siguientes meses después del tratamiento inicial. En otros casos, después de una respuesta inicial favorable y de otras remisiones en recaídas subsecuentes, algunos pacientes presentan falta de respuesta a un nuevo tratamiento, por lo cual se ha denominado corticorresistencia tardía^{27,28}. Se ha descrito una menor respuesta al tratamiento con corticosteroides en los pacientes con mutaciones en el gen *NPHS2* que codifica la podocina de los podocitos²⁹.

En los pacientes con SNI con GESF que responden al tratamiento inicial con corticosteroides, se ha observado que hasta el 50% puede mantenerse en remisión completa, el 25% presenta posteriormente remisión parcial y otro 25% evoluciona con corticorresistencia tardía. La remisión completa en estos casos predice una evolución favorable a largo plazo, casi comparable a la observada en pacientes con SNI de lesiones glomerulares mínimas¹.

En los pacientes corticorresistentes, los corticosteroides continúan siendo un componente importante en los diversos esquemas alternativos propuestos, y se indican habitualmente en combinación con los otros medicamentos utilizados como los inhibidores de calcineurina y los antiproliferativos.

3.2.2. Ciclosporina

En estudios realizados tanto en niños como en adultos, se ha demostrado que el tratamiento con ciclosporina asociada con prednisona tiene una eficacia mayor en la inducción de la remisión que la ciclosporina sola³⁰⁻³².

El esquema utilizado en el Departamento de Nefrología del HIMFG está basado en las recomendaciones de Niaudet y Boyer⁶ y las normas KDIGO³ (tabla 1).

En un estudio previo, realizado en el Departamento de Nefrología del HIMFG³³, se indicó tratamiento con ciclosporina y prednisona a 14 niños con SNI corticorresistente, con edades entre 6 meses y 6 años. En 13 pacientes la biopsia renal demostró GESF. En este estudio, 7 pacientes presentaron remisión completa del síndrome nefrótico; de ellos, dos mantuvieron la remisión 3-4 años después de suspender el tratamiento con ciclosporina, y uno recayó a los 2 años, pero remitió con un nuevo tratamiento; los otros 4 pacientes mantuvieron la remisión con la prolongación del tratamiento con ciclosporina (tabla 2)³³.

Tabla 2 Respuesta al tratamiento con prednisona y ciclosporina en niños con síndrome nefrótico corticorresistente

Número de pacientes	14
<i>Respuesta al tratamiento</i>	
Remisión completa	7
Remisión parcial	5
No remisión	2
<i>Tiempo de respuesta</i>	
Del primer al segundo mes	5
Del tercer al sexto mes	3
Séptimo mes	4

Fuente: Velásquez y colaboradores³³.

En los pacientes que presentan recaída del síndrome nefrótico al suspender el tratamiento con ciclosporina (u otro inmunosupresor), después de haber obtenido la remisión completa, se recomienda reiniciar el tratamiento con corticosteroides, o repetir el tratamiento previo que indujo la remisión, o indicar un agente inmunosupresor alternativo para minimizar la potencial toxicidad acumulativa³.

Se ha descrito el desarrollo de diversos efectos adversos del tratamiento con anticalcineurínicos en niños con SNI corticorresistente. La frecuencia ha variado desde el 23% del desarrollo de hipertensión arterial al 17% de disminución de la densidad mineral ósea, con frecuencia menor del 6% de hipertricosis, cataratas e hipertrofia gingival³². Sin embargo, el efecto adverso más importante es el de la potencial nefrotoxicidad (arteriopatía, atrofia tubular y fibrosis intersticial renales), que se observa principalmente después de tratamientos prolongados (más de 24 meses). En estas circunstancias, como ya se mencionó, deberá buscarse preferentemente un esquema alternativo de tratamiento.

3.2.3. Tacrolimus

Se han publicado diversos estudios sobre la utilidad del tacrolimus en niños con SNI resistente al tratamiento con corticosteroides^{34,35}. El esquema de tratamiento es semejante al descrito con ciclosporina, es decir, asociado con prednisona durante un periodo de 6 meses, y una dosis inicial de tacrolimus de 0.1 mg/kg/d, dividido en dos dosis, con control de los niveles de tacrolimus, manteniendo niveles en sangre entre 5 y 10 ng/ml. El tratamiento con tacrolimus se prolonga hasta 12 meses.

3.2.4. Agentes alquilantes

La ciclofosfamida y el clorambucilo han sido utilizados en el tratamiento de los pacientes con SNI corticorresistente desde la década de 1960. Asimismo, se ha usado la mostaza nitrogenada³⁶. Como se ha descrito previamente, la principal indicación de los agentes citotóxicos es en el tratamiento de los pacientes con SNI de recaídas frecuentes o corticodependiente. Sin embargo, a pesar de que se continúan publicando informes del probable efecto favorable del tratamiento con ciclofosfamida en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente³⁷, no se demostró la utilidad del tratamiento con ciclofosfamida a dosis de 2.5 mg/kg/d durante 90 días en un estudio controlado publicado por el ISKDC³⁸. El tratamiento con bolos de ciclofosfamida por vía intravenosa (dosis mensuales de

Tabla 3 Eficacia de la combinación ciclosporina-prednisona versus mofetil micofenolato-dexametasona en niños con síndrome nefrótico corticorresistente

	CyA-Pred	MMF-Dexa
Número de pacientes	72	66
Remisión completa	14	6
Remisión parcial	19	16
Remisión completa o parcial	33 (46%)	22 (33%)*
Recaídas al suspender el tratamiento	11 (33%)	4 (18%)
Mantuvieron remisión a 78 sem	16 (48%)	17 (77%)

CyA-Pred: ciclosporina-prednisona; MMF-Dexa: mofetil micofenolato-dexametasona.

* Diferencia no estadísticamente significativa, $p=0.38$. Modificada de Gipson y colaboradores⁴¹.

500 mg/m² durante 6-9 meses) tampoco ha tenido un efecto favorable en la inducción de la remisión en pacientes con SNI corticorresistente^{39,40}. Por lo anterior, actualmente no se recomienda su uso en niños con síndrome nefrótico corticorresistente³.

3.2.5. Mofetil micofenolato

El mofetil micofenolato, un agente antiproliferativo, fue introducido en la década de los 90 como un agente inmunosupresor en trasplante renal.

El estudio más importante respecto del tratamiento con mofetil micofenolato en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente ha sido realizado por Gipson y colaboradores⁴¹. En el estudio se incluyeron 72 pacientes en el grupo control que recibieron tratamiento con ciclosporina (5-6 mg/kg/d, máximo 250 mg/día) en dos dosis, durante un año, manteniendo niveles en sangre entre 100-250 ng/ml. Los pacientes del grupo experimental (66 pacientes) recibieron mofetil micofenolato en dosis de 25-36 mg/kg/d (máximo 2 g/d) durante un año y dexametasona (0.9 mg/kg/dosis) 2 días de cada semana para un total de 46 dosis. En ambos grupos se indicó prednisona en dosis de 0.3 mg/kg/dosis (máximo 15 mg) cada 48 h durante 6 meses. En la [tabla 3](#) se indican los resultados del estudio. Se observa que aunque los niños del grupo experimental presentaron menor frecuencia de remisión completa o parcial (la diferencia no alcanzó significación estadística, $p=0.38$), tuvieron menor frecuencia de recaídas y mantuvieron en mayor proporción el estado de remisión a las 78 semanas de seguimiento⁴¹.

Con base en los resultados anteriores, se recomienda el tratamiento con mofetil micofenolato y dosis altas de corticosteroides en niños con síndrome nefrótico corticorresistente que no han presentado remisión completa o parcial al tratamiento con anticalcineurínicos y corticosteroides³.

3.2.6. Rituximab

Gulati y colaboradores reportaron los resultados de un estudio de 33 pacientes con edades entre 2 a 41 años (promedio 12.7 años), en quienes la biopsia renal demostró lesiones glomerulares mínimas (17 pacientes) y GESF (16 pacientes)⁴². Estos pacientes presentaron síndrome

nefrótico corticorresistente sin respuesta a otros tratamientos con inhibidores de calcineurina, mofetil micofenolato, ciclofosfamida y otros agentes inmunosupresores. Se indicó tratamiento con rituximab a dosis de 375 mg/m² cada semana durante 4 semanas, más prednisona durante 10 semanas. Se observó remisión completa o parcial del síndrome nefrótico en 11 pacientes con lesiones glomerulares mínimas (64%) y en 5 pacientes (30%) con GESF. Después de un seguimiento, en promedio, de 21 meses, 15 pacientes de ambos grupos mantenían la remisión completa (7 pacientes) o parcial (8 pacientes)⁴².

Sin embargo, hasta la fecha, las normas KDIGO³ no recomiendan el uso de rituximab en niños con síndrome nefrótico corticorresistente hasta contar con los resultados de estudios controlados^{43,44}, y también debido al alto riesgo de complicaciones asociadas con su uso¹⁶⁻¹⁸.

3.2.7. Tratamiento conservador

El manejo de las alteraciones hidroelectrolíticas y el edema grave es semejante al indicado en los pacientes con SNI y lesiones glomerulares mínimas. Sin embargo, en los niños con GESF, debido a la alta frecuencia de falta de respuesta completa a los tratamientos instituidos y a la persistencia de la proteinuria, se ha recomendado, además, el control de la hiperlipidemia y la reducción de la proteinuria con la utilización de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina^{3,22,45}. Se ha recomendado en estos pacientes el uso de enalapril en dosis de 0.2 hasta 0.6 mg/kg/d, con respuesta dependiente de la dosis. Sin embargo, deberán vigilarse estrechamente los potenciales efectos colaterales que incluyen reducción de la velocidad de filtración glomerular y de la hemoglobina, hiperkalemia y, clínicamente, el desarrollo de angioedema y tos persistente²².

3.3. Evolución y pronóstico

La evolución de los niños con SNI corticorresistente, la mayoría de ellos con lesiones de GESF, depende de su respuesta al tratamiento instituido. Los pacientes que se mantienen en remisión de la proteinuria evolucionan habitualmente en forma favorable, con conservación de la función renal²⁵.

En una serie de 92 niños con GESF (7 de ellos con proteinuria asintomática sin síndrome nefrótico), seguidos una media de 8 años, Paik y colaboradores observaron remisión completa en 36 niños (39%), remisión parcial en 14 (15%) y síndrome nefrótico persistente en 13 (14%); 9 pacientes (10%) presentaban insuficiencia renal y 20 insuficiencia renal crónica terminal (21%). El promedio de tiempo de la presentación inicial al desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal fue de 67 ± 43 meses y la supervivencia renal a los 5, 10 y 15 años fue del 84, 64 y 53%, respectivamente²¹.

Como conclusión, cabe mencionar que aproximadamente el 30% de los pacientes con síndrome nefrótico y lesiones de GESF presentarán recurrencia de la enfermedad después de practicado un trasplante renal⁴⁶.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Velásquez JL. Proteinuria y Síndrome Nefrótico en niños. México: Editorial Intersistemas; 2008.
2. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child*. 2000;83:45-51.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2012;2 Suppl 2:139-274.
4. Primary nephrotic syndrome in children: Clinical significance of histopathologic variants of minimal change and diffuse mesangial hypercellularity. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int*. 1981;20:765-71.
5. Hodson E, Knight J, Willis N, Craig J. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;1:CD001533.
6. Niaudet P, Boyer O. Idiopathic nephrotic syndrome in children: Clinical aspects. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, editores. *Pediatric nephrology*. Berlin: Springer-Verlag; 2009. p. 667-702.
7. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr*. 1981;98:561-4.
8. Rùth EM, Kemper MJ, Leumann EP, Laube GF, Neuhaus TJ. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: Long-term outcome. *J Pediatr*. 2005;147:202-7.
9. Moudgil A, Bagga A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil therapy in frequently relapsing steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood: Current status and future directions. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:1376-81.
10. Novak I, Frank R, Vento S, Vergara M, Gauthier B, Trachtman H. Efficacy of mycophenolate mofetil in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:1265-8.
11. Baudouin V, Alberti C, Lapeyrou AL, Bensman A, André JL, Broux F, et al. Mycophenolate mofetil for steroid-dependent nephrotic syndrome: A phase II Bayesian trial. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:389-96.
12. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, Takemoto M, Shimizu T, Yamashiro Y, et al. A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:71-6.
13. Gilbert RD, Hulse E, Ridgen S. Rituximab therapy for steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:1698-700.
14. Ravani P, Ponticelli A, Siciliano C, Fornoni A, Magnasco A, Sica F, et al. Rituximab is a safe and effective long-term treatment for children with steroid and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2013;84:1025-33.
15. Boyer O, Niaudet P. Nephrotic syndrome: Rituximab in childhood steroid-dependent nephrotic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:562-3.
16. Delbe-Bertin L, Aoun B, Tudorache E, Lapillone H, Ulinski T. Does rituximab induce hypogammaglobulinemia in patients with pediatric idiopathic nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol*. 2013;28:447-51.
17. Chaumais MC, Garnier A, Chalard F, Peuchmaur M, Dager S, Jacqz-Agrain E, et al. Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:1753-5.
18. Sellier-Leclerc AL, Belli E, Guérin V, Dorfmueller P, Deschênes G. Fulminant viral myocarditis after rituximab therapy in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:1875-9.
19. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, Haas JP, Anacleto FE, Schultheiss M, et al. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:722-32.

20. Abrantes MM, Cardoso LSB, Lima EM, Silva JMP, Diniz JS, Bambirra EA, et al. Clinical course of 110 children and adolescents with primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:482–9.
21. Paik KH, Lee BH, Cho HY, Kang HG, Ha IS, Cheong AI, et al. Primary focal segmental glomerular sclerosis in children: Clinical course and prognosis. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:389–95.
22. Gipson DS, Gibson K, Gipson PE, Watkins S, Moxey-Mims M. Therapeutic approach to FSGS in children. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:28–36.
23. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: New guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:415–26.
24. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC, Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1061–8.
25. Gipson DS, Chin H, Presler TP, Jennette C, Ferris ME, Massengill S, et al. Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:344–9.
26. Valentini RP, Smoyer WE. Nephrotic syndrome. En: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP, editores. *Clinical pediatric nephrology.* London: Informa Healthcare; 2007. p. 155–94.
27. Akchurin OM, Kaskel FJ. Late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome: Do we now know more than 40 years ago? *Pediatr Nephrol.* 2013;28:1157–60.
28. Straatmann C, Ayoob R, Gbadegesin R, Gibson K, Rheault M, Srivastava T, et al. Treatment outcome of late steroid-resistant nephrotic syndrome: a study by the Midwest Pediatric Nephrology Consortium. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:1235–41.
29. Karle SM, Uetz B, Ronner V, Glaeser L, Hildebrandt F, Fuchshuber A. Novel mutations in NPHS2 detected in both familial and sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:388–93.
30. Niaudet P, the French Club of Pediatric Nephrology. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome and cyclosporin. *Nephron.* 1991;57:481.
31. Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: An update. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:2437–44.
32. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, et al. Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:765–71.
33. Velásquez JL, Dobras RB, Ocotitla J, Zavala N, Ramón GG, Romero NB, et al. Tratamiento con ciclosporina en niños con síndrome nefrótico corticorresistente. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1996;53:109–15.
34. Valverde S, Hernández AM, Velásquez L, Romero B, Mendoza A, Ramón G, et al. Efficacy of prednisone-tacrolimus vs. prednisone-cyclosporine in steroid-resistant nephrotic syndrome. The Fifteenth Congress of the International Pediatric Nephrology Association. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:1804.
35. Wang W, Hia Y, Mao J, Chen Y, Wang D, Shen H, et al. Treatment of tacrolimus or cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:2073–9.
36. Saldaña IM, Velásquez JL, García GZ, Urbina JC, Romero NB, Medeiros DM, et al. Ineficacia de la mostaza nitrogenada en el tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1998;55:144–7.
37. Bajpai A, Bagga A, Hari P, Dinda A, Srivastava RN. Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:351–6.
38. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol.* 1996;10:590–3.
39. Buyukcelik M, Cengiz N, Dursun H, Soran M, Bayazit AK, Noyan A, et al. Intravenous pulse cyclophosphamide therapy in focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol.* 2006;65:7–12.
40. Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gefeller O, Rascher W, Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1483–93.
41. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, et al. Clinical trial of focal and segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int.* 2011;80:868–78.
42. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and-dependent nephrotic syndrome: Multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:2207–12.
43. Sinha A, Bagga A. Rituximab therapy in nephrotic syndrome: Implications for patients' management. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9:154–69.
44. Lombel RM, Hodson EM, Gipson DS. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:409–14.
45. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V. Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:45–50.
46. Cravedi P, Kopp JB, Remuzzi G. Recent progress in the pathophysiology and treatment of FSGS recurrence. *Am J Transplant.* 2013;13:266–74.